



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Rui Paulo Filipe Magalhães
Tratamento do Carcinoma da
Próstata Resistente à Castração

março, 2014

FMUP

Rui Paulo Filipe Magalhães
Tratamento do Carcinoma da
Próstata Resistente à Castração

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Urologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos Oliveira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2014

FMUP

Eu, Rui Paulo Filipe Magalhães, abaixo assinado, nº mecanográfico 200807819, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rui Paulo Filipe Magalhães

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Rui Paulo Filipe Magalhães

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13785622 9224

rukenny@hotmule.com

934406793

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200807819

20 de Março de 2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Urologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

~~Título~~
Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

ORIENTADOR

Paulo Dinis dos Santos Oliveira

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Rui Paulo Filipe Magalhães

Tratamento do Carcinoma da Próstata Resistente à Castração

Terapêutica atual e agentes em estudo

Rui Paulo Magalhães*, Paulo Dinis†

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;*

†Professor Associado Convidado da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência para:

Rui Paulo Filipe Magalhães

Rua Dr. Francisco Pinto Balsemão, nº 212, 5370-427, Mirandela

Telefone: 278261338

E-mail: mimed08169med.up.pt

rukamag@hotmail.com

Contagens:

Resumo em português: 250 palavras

Resumo em inglês: 242 palavras

Texto principal: 4999 palavras

RESUMO

O carcinoma da próstata manifesta-se geralmente como uma doença localizada e indolente. Contudo, alguns doentes desenvolvem progressão bioquímica ou metastização da doença. Uma vez alcançada resistência à hormonoterapia convencional, ela passa a designar-se por carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC). Tem decorrido uma profunda investigação em abordagens terapêuticas capazes de melhorar a sobrevida e qualidade de vida destes doentes. Como tal, o objetivo desta revisão é analisar a literatura atual sobre o tratamento do CPRC, com particular ênfase na quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia, agentes com ação no metabolismo ósseo e novos agentes terapêuticos.

A quimioterapia com docetaxel é o tratamento-padrão do CPRC metastizado, com uma sobrevida geral média (SGM) de 18.9 (versus 16.5) e 17.5 (versus 15.6) meses, relativamente a regimes sem docetaxel, nos ensaios clínicos TAX327 e SWOG9916, respetivamente. Outros agentes aprovados, com superioridade na SGM relativamente aos respetivos regimes de comparação, incluem o cabazitaxel (15.1 versus 12.7 meses), a abiraterona (15.6 versus 11.2 meses), a enzalutamida (18.4 versus 13.6 meses) e o sipuleucel-T (25.8 versus 21.7 meses), bem como agentes com ação no metabolismo ósseo, tais como o ácido zoledrónico, o denosumab e o rádio-223. Outros agentes não se revelaram eficazes, enquanto alguns são alvo de ensaios clínicos atualmente em curso.

Os recentes avanços terapêuticos têm revolucionado o tratamento do CPRC. Os desafios atuais passam por compreender como melhor usar os agentes recentemente aprovados, continuar a desenvolver novas estratégias terapêuticas e testá-las em fases mais precoces da doença.

Palavras-chave: CPRC, quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia, metástases ósseas, novos agentes

ABSTRACT

Prostate cancer usually manifests as a localized and indolent disease. However, some patients develop biochemical progression or metastatic disease. Once resistance to conventional hormonal therapy is achieved, the disease shall be known as castration-resistant prostate cancer (CRPC). A thorough investigation has taken place in therapeutic approaches capable of improving both the overall survival and quality of life of these patients. The purpose of this article is to review the current literature on the treatment of castration-resistant prostate cancer, with emphasis on chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, bone agents and new therapeutic agents under investigation.

Chemotherapy with docetaxel is the first-line treatment of metastatic CRPC, with a median overall survival (OS) of 18.9 (vs. 16.5) and 17.5 (vs. 15.6) months in the clinical trials TAX327 and SWOG9916, respectively. Other agents currently approved, which showed improvement in OS in relation to the respective comparison regimens, include cabazitaxel (15.1 versus 12.7 months), abiraterone (15.6 versus 11.2 months), enzalutamide (18.4 versus 13.6 months) and sipuleucel-T (25.8 versus 21.7 months), as well as bone agents such as zoledronic acid, denosumab and radium-223. Some agents haven't proved effective, while others are the subject of ongoing clinical trials.

Recent therapeutic advances have revolutionized the treatment of CRPC. Current challenges include understanding how best to use the recently approved agents, continuing to develop new therapeutic strategies and testing them on earlier stages of the disease where cure is still possible.

Keywords: CRPC, chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, bone metastasis, novel agents

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CP – Carcinoma da próstata

PSA – Antígeno específico da próstata

TPA – Terapia de privação androgénica

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

CPRC – Carcinoma da próstata resistente à castração

SGM – Sobrevida geral média

FDA – Food And Drug Administration

mCPRC – Carcinoma da próstata resistente à castração metastizado

TRP – Taxa de redução do PSA

TMP – Tempo médio para progressão

EMA – European Medicines Agency

SLP – Sobrevida livre de progressão

GM-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos e monócitos

ARs – Recetores androgénicos

AA – Acetato de abiraterona

EO – Eventos ósseos

APCs – Células apresentadoras de antígenos

PAP – Fosfatase ácida prostática

RANK-L – Recetor ativador do ligando fator nuclear κ B

CTLA-4 – “Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 molecule”

VEGF – “Vascular endothelial growth-factor”

VEGFR – “Vascular endothelial growth-factor receptor”

TKI – Inibidor de tirosina-cinases

ET – Endotelina

TGF- β – Fator de crescimento transformador β

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

INTRODUÇÃO

O carcinoma da próstata (CP) é reconhecidamente um dos mais graves problemas de saúde da população masculina. É a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada no homem, depois do carcinoma pulmonar. Em 2012, aproximadamente 1.1 milhões de homens foram diagnosticados com CP. Constitui, ainda, a quinta causa mais comum de mortalidade por cancro nesta população, representando cerca de 307.000 mortes, a nível mundial, no mesmo ano(1). Na maioria dos doentes é uma doença localizada e indolente, tratada eficazmente por radioterapia ou cirurgia locais. Contudo, alguns acabam por desenvolver progressão bioquímica, com base no valor sérico de antígeno específico da próstata (PSA), ou CP metastizado. O tratamento-padrão passará, nesta fase, por terapia de privação androgénica (TPA), que consiste em orquiectomia bilateral (castração cirúrgica) ou tratamento com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) em monoterapia ou em combinação com antiandrogénicos (castração química)(2).

Apesar de inicialmente eficaz, a resposta à TPA é apenas temporária. Todos os doentes viverão, eventualmente, tempo suficiente para que haja progressão da doença, apesar de níveis androgénicos de castração, num espaço de um a dois anos. A doença é denominada, nesta fase, carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC)(3).

O mau prognóstico do CPRC, acrescido à pobre qualidade de vida destes doentes, torna necessária terapêutica sistémica eficaz. Na última década, um melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na resistência androgénica e dos mecanismos comuns às patologias oncológicas tem-se revelado fundamental na identificação de novos alvos terapêuticos no tratamento do CPRC.

Nesta revisão são apresentados os principais agentes terapêuticos atualmente disponíveis no tratamento do CPRC, bem como novos agentes e alvos moleculares em estudo com potencial eficácia na sobrevida geral, no alívio sintomático e na qualidade de vida destes doentes, minimizando a morbilidade e mortalidade a eles associada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa em bases de dados eletrônicas (PubMed e Scopus) por artigos em língua inglesa, publicados nos últimos dez anos, sobre agentes terapêuticos disponíveis ou em estudo no tratamento do CPRC. Foram incluídas, pela sua pertinência, publicações referenciadas em artigos de revisão. Foram excluídos, pela leitura do título e abstract, artigos que versavam sobre outras fases do carcinoma da próstata que não o CPRC.

Os termos utilizados na pesquisa incluíram termos MeSH, como Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant, Therapy, Chemotherapy, Immunotherapy, Clinical Trials, Phase I, Phase II, Phase III, e outros termos, tais como hormonal therapy, bone agents, new treatments.

Foi consultada a base de dados da ClinicalTrials.gov para pesquisa de ensaios clínicos em curso na área do CPRC.

QUIMIOTERAPIA

O tratamento quimioterápico de doentes com CPRC é geralmente iniciado quando se evidenciam sintomas de doença metastática. Em doentes com CPRC não-metastizado, apenas está indicado no contexto de ensaios clínicos(4).

Em 1996, a mitoxantrona, um inibidor da topoisomerase tipo II, foi o primeiro agente quimioterápico a mostrar benefício paliativo em combinação com corticóides, comparada com mitoxantrona isolada (29% versus 12%; $p=0.01$)(5). Mesmo não mostrando benefício em termos de sobrevida geral média (SGM) em dois ensaios de fase III(5,6), foi o primeiro agente a ser aprovado pela Food And Drug Administration (FDA) no tratamento quimioterápico do CPRC metastizado (mCPRC). O primeiro agente quimioterápico a mostrar melhoria da qualidade de vida e SGM em doentes com mCPRC foi o docetaxel. O docetaxel pertence aos taxanos, agentes que se ligam à tubulina dos microtúbulos e a estabilizam, induzindo paragem do ciclo celular e inibindo a proliferação celular. No estudo de fase III TAX327, 1006 doentes com mCPRC receberam prednisona oral 5 mg duas vezes por dia, e um de três esquemas: docetaxel (75 mg/m^2 numa administração endovenosa a cada três semanas; ou 30 mg/m^2 numa administração por semana) ou mitoxantrona (12 mg/m^2 numa administração em cada três semanas). Os resultados mostraram um efeito benéfico da administração de docetaxel a cada três semanas, em relação ao grupo que recebeu mitoxantrona, relativamente à SGM (18.9 versus 16.5 meses; $p=0.009$), à taxa de redução do PSA (TRP), definida como uma redução igual ou superior a 50% no valor sérico de PSA (45% versus 32%; $p<0.001$), e ao controlo da dor (35% versus 22%; $p=0.01$)(7). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na SGM no regime semanal de docetaxel (17.8 meses; $p=0.009$). No estudo de fase III SWOG 9916, 770 doentes com mCPRC receberam prednisona (5mg em duas administrações diariamente) combinada com docetaxel (60 mg/m^2 numa administração em cada três semanas) e estramustina, um derivado do estradiol combinado com uma mostarda nitrogenada e que atua como inibidor dos microtúbulos (280 mg em três administrações diariamente) ou mitoxantrona (12 mg/m^2 numa administração em cada três semanas) combinada com prednisona. Os resultados revelaram-se favoráveis ao docetaxel relativamente à SGM (17.5 versus 15.6 meses; $p=0.02$), ao tempo médio para

progressão (TMP) (6.5 versus 3.2 meses; $p < 0.001$) e à TRP (50% versus 27%; $p < 0.001$)(8). Com base nestes resultados, o docetaxel, numa administração em cada 3 semanas, foi aprovado pela FDA e pela European Medicines Agency (EMA) em maio e novembro de 2004, respetivamente, no tratamento quimioterápico de primeira-linha do mCPRC. O benefício global deste regime é, contudo, modesto e os doentes com mCPRC desenvolvem, em última instância, progressão da doença após tratamento com docetaxel. Este esquema terapêutico pode ser reintroduzido posteriormente, sugerindo que a resistência ao docetaxel possa ser ultrapassada com o tempo(9).

Têm sido exploradas novas combinações do docetaxel com outros agentes e estudados outros agentes quimioterápicos com eficácia sobreponível ou superior à do docetaxel, como o cabazitaxel. O cabazitaxel é um taxano semissintético com ação semelhante à do docetaxel e atividade pré-clínica em modelos resistentes ao docetaxel, por um mecanismo ainda desconhecido(10). No estudo de fase III TROPIC, 755 doentes com mCPRC e progressão da doença após quimioterapia com docetaxel, foram submetidos a um de três regimes: prednisona (10 mg diariamente) com ou sem cabazitaxel (25 mg/m² a cada três semanas), ou mitoxantrona. O cabazitaxel evidenciou superioridade na SGM (15.1 versus 12.7 meses; $p < 0.0001$), no TMP (8.8 versus 5.4 meses; $p < 0.001$), na sobrevida livre de progressão (SLP) (2,8 versus 1,4 meses) e na TRP (14.4% versus 4.4%) em comparação com a mitoxantrona. No entanto, evidenciou maior toxicidade, com maior incidência de neutropenia grau ≥ 3 (82% versus 58%), neutropenia febril (8% versus 1%) e diarreia (47% versus 11%). A profilaxia com fator estimulador de colónias de granulócitos e monócitos (GM-CSF) poderá prevenir a neutropenia febril em doentes de alto risco(11). O follow-up posterior mostrou uma sobrevida estimada superior a dois anos em 27% dos doentes tratados com cabazitaxel versus 16% dos doentes tratados com mitoxantrona(12). O cabazitaxel foi aprovado pela FDA, em junho de 2010, e pela EMA, em março de 2011, no tratamento do mCPRC em doentes previamente tratados com docetaxel. Estudos de fase III estão em curso com o objetivo de comparar a eficácia do cabazitaxel com a do docetaxel como regime de quimioterapia inicial (NCT01308567)(13) e de averiguar se uma dose menor de cabazitaxel (20 versus 25 mg/m²) apresenta eficácia sobreponível com menor mielotoxicidade associada (NCT01308580)(14).

HORMONOTERAPIA

A TPA é o tratamento-padrão para o carcinoma da próstata antes de ser atingida a resistência à castração. Na verdade, mesmo no estadio de CPRC, o CP permanece dependente da sinalização mediada pelos recetores androgénicos (ARs)(15). A TPA deve mesmo ser continuada em doentes com CPRC não metastizado ou, em alternativa, a manipulação hormonal secundária com antiandrogénicos ou cetozonazole combinado com hidrocortisona(4). Mesmo em doentes no estadio de mCPRC e submetidos a quimioterapia, a TPA deve ser continuada indefinidamente(16).

A ativação dos ARs pode ocorrer por vários mecanismos, como sobreexpressão ou mutações dos ARs ou seus cofatores, síntese de novo de androgénios intratumorais ou ativação independente de ligando por citocinas ou fatores de crescimento. Por conseguinte, os AR permanecem um alvo importante no tratamento do CPRC(17). Tendo em conta uma melhor compreensão da importância da sinalização pelos ARs no CPRC, foram desenvolvidos novos agentes capazes de bloquear com maior eficácia a síntese androgénica pelo tumor ou pelas glândulas suprarrenais ou de inibir a ligação dos androgénios aos seus recetores e a cascata de sinalização a jusante.

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor oral seletivo e irreversível da enzima CYP-17, que catalisa duas reações essenciais na biossíntese androgénica: a conversão de pregnenolona em 17-OH pregnenolona (ação de 17- α hidroxilase) e a conversão de 17-OH pregnenolona em dihidroepiandrosterona (ação de C17,20-liase). A inibição da CYP17 pelo AA provoca um bloqueio da síntese androgénica e também de glicocorticóides(18). Após ter evidenciado atividade antitumoral e declínio do PSA sérico em estudos de fase I e II, o AA foi avaliado num ensaio de fase III (COU-AA-301). Participaram 1195 doentes com mCRPC e progressão da doença após quimioterapia com docetaxel- Os participantes foram randomizados para receber AA, 1000 mg diariamente, combinado com prednisona, 5 mg duas vezes por dia, ou apenas prednisona. Os resultados revelaram-se favoráveis ao grupo tratado com AA combinado com prednisona no que respeita ao desfecho primário, a SGM (14.8 versus 10.9 meses;p<0.001), e a desfechos secundários como a TRP, tempo para a progressão do PSA e SLP(19). O tratamento com AA também resultou em melhoria da dor e prevenção de eventos ósseos (EO)(20). Os efeitos adversos descritos consistiram principalmente em

sintomas relacionados com o excesso de mineralocorticóides (hipertensão, hipocaliemia e edema), que podem ser controlados usando corticóides em doses baixas ou um antagonista da aldosterona, e parâmetros de função hepática elevados(19). Com base nestes resultados, o AA recebeu aprovação pela FDA e pela EMA em abril e setembro de 2011, respetivamente, no tratamento de doentes com mCPRC tratados previamente com docetaxel. O AA foi ainda testado em 1088 doentes com mCPRC, assintomáticos ou minimamente assintomáticos, sem tratamento prévio com quimioterapia, num estudo de fase III (COU-AA-302), que receberam AA combinado com prednisona ou apenas prednisona. Os resultados mostraram um benefício nos doentes tratados com AA no que respeita à SLP radiográfica (16.5 versus 8.3 meses), tempo até ao início da quimioterapia (25.2 versus 16.9 meses), TRP e dor relacionada com o tumor, bem como uma tendência para o aumento da SGM(21). Uma atualização destes resultados em Fevereiro de 2013 mostrou uma superioridade estatisticamente significativa da SGM nos doentes que receberam AA (35.3 versus 30.1 meses; $p<0.0151$) (22). Os efeitos adversos foram infrequentes em ambos os grupos, apesar da maior incidência de toxicidade por excesso de mineralocorticóides e anomalias dos testes de função hepática nos doentes tratados com AA(20). Tendo em conta os resultados deste ensaio clínico, o AA recebeu aprovação pela FDA e pela EMA em dezembro e novembro de 2012, respetivamente, para o tratamento de doentes com mCPRC sem tratamento prévio com docetaxel.

A enzalutamida (MDV-3100) é um antagonista oral de alta afinidade seletivo dos ARs, sem propriedades agonistas, contrariamente aos antagonistas clássicos dos ARs. Ao reduzir a translocação nuclear de ARs e inibindo a ligação do ADN aos ARs, bloqueia a proliferação celular e induz morte celular. A enzalutamida evidenciou atividade antitumoral e redução dos níveis de PSA em ensaios pré-clínicos, mesmo em modelos resistentes à bicalutamida(23). Um ensaio de fase III (AFFIRM) foi iniciado para comparar a eficácia da enzalutamida, numa dose diária de 160 mg, com placebo em doentes com mCPRC previamente tratados com docetaxel. Os resultados evidenciaram uma vantagem da enzalutamida no que respeita à SGM (18.4 versus 13.6 meses; $p<0.001$), à SLP radiográfica (8.3 versus 2.9 meses; $p<0.001$) e a outros desfechos secundários, comparativamente ao placebo. Os efeitos adversos mais comuns da enzalutamida incluíram fadiga, diarreia e maior incidência de convulsões (0.6% versus 0%). A enzalutamida não requer a co-administração de glicocorticóides, por não

interferir na esteroidogénese(24). O estudo foi interrompido precocemente pelos resultados favoráveis, e a enzalutamida obteve aprovação pela FDA e pela EMA em agosto de 2012 e junho de 2013, respetivamente, no tratamento de doentes com mCPRC previamente tratados com docetaxel. Está em curso um ensaio de fase III (PREVAIL) que pretende testar a eficácia da enzalutamida em 1680 com mCPRC doentes não submetidos a quimioterapia prévia(25).

IMUNOTERAPIA

A resposta imune deficiente a vários tumores, incluindo o CP, tem sido atribuída à menor imunogenicidade de antígenos de superfície e/ou à menor eficácia da resposta imune desencadeada contra os mesmos. Várias abordagens têm sido estudadas para reforçar esta resposta imune deficitária, mantendo ou prolongando a atividade de células apresentadoras de antígenos (APCs) e promovendo a regressão tumoral mediada por linfócitos T citotóxicos(26).

O sipuleucel-T é uma vacina autóloga de células dendríticas, a primeira a ser desenvolvida. Consiste em células mononucleares do sangue periférico, obtidas por leucaferese, e estimuladas ex-vivo por uma proteína recombinante estimuladora (PA2024), resultante da fusão da fosfatase ácida prostática (PAP) com GM-CSF. As APCs recém-formadas são reinfundidas no doente três dias após a colheita inicial, desencadeando uma resposta imune contra células do CP que expressam PAP. O sipuleucel-T é administrado por infusões endovenosas de 30-60 minutos, num regime de três doses no total em intervalos de duas semanas(27). Na análise combinada de dois ensaios randomizados de fase III (D9901 e D9902A), verificou-se um aumento estatisticamente significativo da SGM (23,2 versus 18,9 meses;p=0.011) em doentes que receberam sipuleucel-T relativamente a doentes que receberam uma vacina-placebo (APCs sem PA2024)(28). Um estudo de fase III de maior escala (IMPACT) estudou o seguimento, durante 34 meses, de 512 doentes com mCPRC assintomáticos ou minimamente sintomáticos. Doentes tratados com sipuleucel-T apresentaram uma SGM significativamente maior (25,8 versus 21,7 meses;p=0.03) em relação ao grupo que recebeu a vacina-placebo. No entanto, não se verificou um benefício estatisticamente significativo da TMP, (14,6 versus 14,4 semanas) ou da TRP (2.6% versus 1.3%). O tratamento com sipuleucel-T foi globalmente bem

tolerado em todos os três estudos randomizados. A maioria dos efeitos adversos resolveram num intervalo de um a dois dias, sendo os calafrios, fadiga, lombalgia, náuseas, febre e cefaleias os mais comuns(27). Postos os resultados anteriores, O sipuleucel-T teve aprovação pela FDA em abril de 2010 e pela EMA em setembro de 2013 para o tratamento de doentes com mCPRC (sem evidência de metástases viscerais) assintomáticos ou minimamente sintomáticos. A ausência de benefício significativo no TMP e de reduções consistentes no nível sérico de PSA, bem como os custos terapêuticos elevados e a natureza desconfortável da infusão, constituem dificuldades em considerar o tratamento com sipuleucel -T eficaz e passível de ser iniciado. A capacidade de prever quem responderá melhor e em que ponto se atinge uma resposta imune eficaz poderá aumentar a aceitação do tratamento do mCPRC com sipuleucel-T(29).

AGENTES COM AÇÃO NO METABOLISMO ÓSSEO

A doença metastática permanece um problema clínico importante no que respeita à qualidade de vida, morbidade e mortalidade dos doentes com CPRC. As lesões ósseas osteoblásticas são o foco mais comum de metástases. Cerca de 90% dos doentes com CPRC desenvolverão metástases ósseas, altura em que a sobrevida média é de aproximadamente 20 meses. São frequentemente sintomáticas, cursando com dor óssea, EOs (como fraturas ósseas ou compressão medular) e défice funcional. As metástases ósseas observadas no CPRC têm, também, um componente osteolítico significativo. A inibição dos osteoclastos por bifosfonatos ou pelo denosumab pode atrasar a progressão destas metástases e prevenir o surgimento de EO em doentes com CPRC e metástases ósseas(30).

O ácido zoledrónico é um bifosfonato que obteve aprovação pela FDA, em fevereiro de 2002, no tratamento de doentes mieloma múltiplo e metástases ósseas secundárias a vários tumores sólidos, incluindo o CP. A sua eficácia no mCPRC foi demonstrada num estudo com a participação de 643 doentes com progressão do CP após TPA. A infusão endovenosa de 4mg de ácido zoledrónico, a cada três semanas, reduziu em 36% a incidência de EOs (38 versus 49%), o tempo para a ocorrência de EOs (488 versus 321 dias) e a dor óssea, comparativamente ao placebo. Contudo, não foram encontradas diferenças relativamente à qualidade de vida ou progressão da doença. É mandatório o cálculo do

clearance de creatinina antes de cada administração, pelo risco de deterioração severa da função renal, e a dose deve ser ajustada de acordo com os níveis séricos de cálcio, pelo risco de hipocalcemia(31).

O denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra o recetor ativador do ligando fator nuclear kB (RANK-L), fundamental na formação, diferenciação e ativação dos osteoclastos(32). Foi aprovado pela FDA em novembro de 2010 na prevenção de EO em doentes com metástases ósseas por tumores sólidos, tais como o CP. Um estudo de fase III comparou a eficácia do denosumab, administrado por via subcutânea, a cada 4 semanas, numa dose de 120 mg, com o ácido zoledrónico, em doentes com mCPRC e metástases ósseas. O tempo decorrido até ao primeiro EO foi de 20,7 meses com o denosumab, versus 17,1 meses com o ácido zoledrónico ($p=0.002$). Contudo, não foram encontradas diferenças na SGM (19,4 versus 19,8 meses) ou no TMP (8,4 meses em ambos). O denosumab pode ser administrado em doentes com deterioração severa da função renal, contrariamente ao bifosfonato. Contudo, exhibe maior risco de osteonecrose da mandíbula (2,3% versus 1,3%) e de hipocalcemia (13% versus 6%)(33). Foi igualmente comprovada a eficácia do denosumab na redução de fraturas osteoporóticas decorrentes do tratamento com TPA. Contudo, carece de aprovação no atraso do aparecimento de metástases ósseas em doentes com CPRC não-metastizado(34).

O rádio-223 é um radiofármaco emissor de radiação α , de alta energia e curto alcance, e mimético do cálcio, que induz rotura do dsDNA após captação pelo tecido ósseo (particularmente por metástases osteoblásticas). Contrariamente a radiofármacos emissores de radiação β (estrôncio-89 e samário-153), exhibe menor penetração nos tecidos circundantes(35). No estudo de fase III ALSYMPCA foi testada a eficácia do rádio-223 em 921 doentes com mCPRC e metástases ósseas, que tinham recebido anteriormente docetaxel ou que não eram candidatos a tratamento quimioterápico. Um grupo de doentes foi tratado com um máximo de seis administrações endovenosas de rádio-223 e outro com placebo, sendo cada administração intercalada por um intervalo de quatro semanas, durante seis meses. O rádio-223 evidenciou um aumento de 30% na SGM (14.9 versus 11.3 meses; $p<0,0001$) e atraso no tempo para o primeiro EO, com um perfil de segurança favorável(36). O rádio-223 foi aprovado pela FDA em maio de 2013 e pela EMA em novembro de 2013 para o tratamento de CPRC com metástases ósseas sintomáticas e na ausência de metástases viscerais.

A eficácia modesta dos agentes até hoje aprovados torna vital o desenvolvimento de novos fármacos com futuro promissor. Decorreram e estão em curso ensaios clínicos com o propósito de aprofundar o conhecimento sobre a biologia tumoral e identificar e avaliar novos alvos sobre os quais possam atuar novos agentes com potencial terapêutico e perfil de segurança aceitável.

O sucesso da inibição da CYP17A pelo AA levou ao desenvolvimento do Orteronel (TAK-700), um inibidor reversível e seletivo de uma das duas reações enzimáticas catalisadas pela CYP17, a 17,20-liase. Dada a fraca inibição da 17-hidroxilase, o efeito sobre a síntese de glicocorticóides é negligenciável, sendo desnecessária a co-administração de prednisona(37). Estão concluídos dois ensaios de fase III para avaliar a eficácia do orteronel, combinado com prednisona, em doentes com mCPRC com ou sem quimioterapia prévia, ainda sem resultados disponíveis(38,39). Outro estudo de fase III em curso pretende testar o orteronel (sem prednisona) em doentes de alto risco com CP e em tratamento por radioterapia e TPA(40).

O ARN-509, um antagonista puro dos ARs, mostrou taxas e duração de resposta encorajadoras em ensaios iniciais(41). Estão em curso ensaios clínicos para avaliar o ARN-509 em doentes com CPRC não-metastizado(42), e mCRPC com ou sem tratamento prévio por AA(43). Outros antagonistas puros dos ARs incluem o galeterone (TOK-001) e o ODM-201. O galeterone é, também, um inibidor da CYP17. Ambos estão, ainda, em desenvolvimento(44).

No âmbito da imunoterapia, o Ipilimumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia o “cytotoxic T lymphocyte antigen-4 molecule” (CTLA-4), aprovado pela FDA no tratamento de doentes com melanoma avançado. Esta molécula co-estimuladora sinaliza a inibição da interação entre o recetor CD28 dos linfócitos T e o B7 das APCs, responsável pela ativação destes linfócitos. O ipilimumab liga-se ao CTLA-4 dos linfócitos T e bloqueia esta sinalização inibitória, aumentando a ativação linfocitária. Um estudo inicial mostrou bons resultados do ipilimumab no que respeita à resposta objetiva e ao PSA sérico(45). Estão em curso dois estudos de fase III para testar a eficácia do ipilimumab doentes com mCPRC com e sem tratamento prévio com quimioterapia(46,47).

O PROSTVAC-VF é uma vacina composta por dois vetores víricos recombinantes, cada um codificante para transgenes do PSA, e três moléculas co-estimuladoras (B7.1, ICAM-1 e LFA-3), capaz de estimular a resposta imune local(48). Num estudo de fase II, 82 doentes com mCPRC sem tratamento quimioterápico prévio receberam PROSTVAC-VF combinado com GM-CSF e 40 receberam vetores-controlo apenas com GM-CSF, durante 24 semanas. Não obstante a ausência de diferenças estatisticamente significativas ($p=0.6$) na SLP e na TRP entre ambos os grupos, a SGM foi superior em 8,5 meses (25,1 versus 16,6 meses; $p=0.006$) no grupo tratado com PROSTVAC-VF(49). Estes resultados catapultaram o início do estudo de fase III PROSPECT, que está em curso para determinar se o PROSTVAC-VF em combinação com GM-CSF é eficaz no prolongamento da SG em doentes com mCPRC assintomáticos ou minimamente sintomáticos, comparativamente ao PROSTVAC-VF com um GM-CSF placebo ou com um vetor vazio(50). Outros agentes imunoterapêuticos inicialmente promissores, como a lenalidomida, que também exibe função de antiangiogénico, e o GVAX, uma vacina composta por células prostáticas tumorais geneticamente modificadas para secretar GM-CSF, foram alvo de estudos de fase III com resultados que se revelaram desfavoráveis(51,52).

Os inibidores da angiogénese parecem ser os agentes em estudo de maior potencial terapêutico. Um dos mais promissores é o cabozantinib, aprovado em 2012 pela FDA no tratamento de carcinoma medular da tiróide(53). Atua como inibidor oral do MET e do “vascular endothelial growth-factor (VEGF) receptor-2” (VEGFR2), recetores tirosina-cinase com papel importante na progressão do CP e metastização óssea(54). Um estudo de fase II em 171 doentes com mCPRC evidenciou um aumento da SLP (23,9 versus 5,9 semanas), melhoria dos achados radiográficos em 68% dos doentes, redução das lesões de tecidos moles, dos marcadores de turnover ósseo e da dor em doentes que receberam cabozantinib, comparativamente ao placebo. Os efeitos adversos mais comuns incluíram fadiga, hipertensão e desidratação, controláveis após redução da dose(55). Estão em curso dois ensaios de fase III. Um deles (COMET1) pretende avaliar a eficácia do cabozantinib comparativamente à prednisona em doentes com mCPRC previamente tratados com docetaxel e AA ou enzalutamida(56). Outro estudo (COMET2) pretende comparar o cabozantinib com mitoxantrona e prednisona combinadas, em doentes com CPRC sintomáticos e cuja doença progrediu após tratamento

com docetaxel e AA ou enzalutamida(57). O tasquinimod, uma quinolina-3-carboxamida antiangiogénica e imunomoduladora, demonstrou prolongamento da SLP (7.6 versus 3.3 meses) e da SGM (34.2 versus 30.2 meses) comparativamente ao placebo, num estudo de fase II(58). Estes resultados conduziram ao início de um estudo de fase III em doentes com mCPRC assintomáticos ou minimamente sintomáticos(59). O bevacizumab é um anticorpo monoclonal contra o VEGF-A, ligando do VEGFR. Apesar de resultados encorajadores de ensaios iniciais(60), um estudo de fase III (CALBG 90401), que comparou a eficácia da terapêutica docetaxel e prednisona com e sem bevacizumab, obteve resultados desapontantes. Não houve benefício relativamente à SGM e constatou-se uma maior toxicidade e número de mortes relacionadas com o tratamento, com a adição de bevacizumab(61). O sorafenib, um inibidor de tirosina-cinases (TKI), incluindo os VEGFR-1, 2 e 3, evidenciou, em ensaios iniciais em doentes com mCPRC, prevenção da progressão radiológica e regressão de metástases ósseas, sem declínio nos valores de PSA(62). Um segundo ensaio fase II do sorafenib em combinação com bicalutamida em doentes com CPRC sem tratamento prévio por docetaxel mostrou declínio do PSA $\geq 50\%$ e doença estável por seis ou mais meses em 32% e 47% dos doentes, respetivamente(63). Atualmente está a ser alvo de um ensaio de fase III em doentes com CPRC pós-tratamento com docetaxel(64). O sunitinib é outro TKI que inibe, entre outros, o VEGFR. Apesar de resultados encorajadores de um estudo inicial em doentes com mCPRC sem quimioterapia prévia(65), um estudo de fase III (SUN1120) em doentes com mCPRC e progressão da doença após tratamento com docetaxel foi prematuramente interrompido por falta de eficácia(66). O aflibercept é uma proteína recombinante composta pela porção Fc de uma IgG1 humana combinada com os domínios de ligação extracelular 2 e 3 do VEGFR-1 e VEGFR-2, como que armadilhando o VEGF e atenuando a sua ação(67). Um estudo de fase III (VENICE) testou, em 1200 doentes com CPRC, a eficácia do docetaxel e prednisona com e sem aflibercept. Não se verificou um benefício estatisticamente significativo do aflibercept no que respeita à SGM (22.1 versus 21.2 meses;p=0.38), à SLP (6.9 versus 6.2 meses;p=0.31) ou outros parâmetros secundários(68). Os antagonistas da endotelina (ET) bloqueiam as ações mediadas pela ET-1 libertada pelas células tumorais prostáticas. A ET-1 parece ter um papel na indução da proliferação e sobrevivência celulares, na angiogénese e na formação de metástases ósseas. A expressão dos recetores da endotelina está correlacionada com o

grau e estadio tumorais e, particularmente o ET-A, com o desenvolvimento de metástases ósseas osteoblásticas(69). O atrasentan é um antagonista ET-A-seletivo que mostrou, num estudo de fase II em doentes com mCPRC, resultados vantajosos no TMP e TRP(70) e, num estudo de fase III, ausência no atraso da progressão da doença, apesar de benefício na qualidade de vida, scores algícos e níveis de PSA e fosfatase alcalina(71). Recentemente, um estudo de fase III (SWOG S0421), que avaliou a eficácia do docetaxel e prednisona com ou sem atrasentan, foi interrompido por ausência de benefício estatisticamente significativo na SGM e na SLP(72). O zibotentan é outro antagonista altamente seletivo do ET-A. Apesar de ter demonstrado um aumento significativo da SGM em ensaios iniciais, sem melhoria da progressão da doença(73,74), o ensaio de fase III ENTHUSE M1C não mostrou benefício da terapêutica com zibotentan em doentes com mCPRC sem tratamento prévio com docetaxel(75). Uma proteína essencial na angiogénese e, portanto, um alvo promissor no tratamento antiangiogénico é a endogлина/CD105. Trata-se de uma glicoproteína do endotélio vascular que forma um complexo transmembranar homodimérico com alta afinidade para os fatores de crescimento transformadores β (TGF- β) 1 e 3, participando na via de sinalização por eles mediada(76). Atualmente está em estudo um anticorpo monoclonal anti-endogлина (TRC105) em monoterapia ou em combinação com quimioterapia ou inibidores do VEGF no tratamento de vários tipos de carcinoma avançado, incluindo o CP(77).

As cascatas de sinalização mediadas por fatores de crescimento desempenham um papel importante na progressão, migração e invasão das células tumorais prostáticas e na resistência à terapêutica antitumoral. Novas terapêuticas moleculares que atuam nestas vias, pela inibição quer dos próprios fatores, quer dos seus recetores ou de componentes da sinalização intracelular por eles mediada, têm sido estudadas recentemente(78). O gefitinib, o erlotinib e o lapatinib são inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O gefitinib não evidenciou declínio no PSA nem melhoria clínica em doentes com CPRC(79). O erlotinib mostrou algum benefício clínico num estudo de fase II em 29 doentes com mCPRC(80). O lapatinib poderá ter algum benefício em doentes com mCPRC sem quimioterapia prévia, de acordo com um estudo de fase II, se bem que apenas foram observadas algumas respostas em termos de valores de PSA (81). O cetuximab, um anticorpo monoclonal contra o EGFR, e o imatinib, um TKI com papel essencial no tratamento da leucemia,

evidenciaram, em estudos de fase inicial, resultados pouco encorajadores(82,83). O figitumumab e o cixutumumab são anticorpos monoclonais humanizados contra o receptor-1 do “insuline-like growth factor” (IGF1R). O figitumumab mostrou resultados desapontantes num estudo de fase II(84), ao passo que o cixutumumab está atualmente a ser alvo de ensaios clínicos seja em combinação com o temsirolimus em doentes com CP metastizado(85), seja em doentes com mCPRC, assintomáticos, sem tratamento quimioterápico prévio(86). O dasatinib é um inibidor oral do Bcr/Abl e das cinases da família Src, sobreexpressas no CP. A inibição destas cinases reduz a proliferação, invasão e migração tumoral(87). Depois de estudos iniciais terem demonstrado atividade e segurança aceitáveis do dasatinib combinado com docetaxel, um estudo de fase III (READY) concluiu que adição do dasatinib ao docetaxel em doentes com mCPRC não melhorou a SGM nem outros parâmetros secundários(88).

As proteínas de choque térmico (Hsp) são chaperonas com função protetora sobre a desestruturação proteica sob condições de stress. Participam na sinalização celular e regulação transcricional e são co-ativadoras dos ARs. Encontram-se sobreexpressas, em particular as Hsp27 e Hsp90, em vários tumores sólidos, incluindo o CP, promovendo a sobrevivência das células tumorais(89). Têm sido estudados inibidores da Hsp90, como a geldanamicina, e da Hsp27, como o OGX-427, que se encontra a ser avaliado, em combinação com prednisona, num estudo de fase II em doentes com CRPC que não receberam previamente quimioterapia(90). O custirsén (OGX-011) é um oligonucleotídeo “antisense” que bloqueia a produção de clurestina, uma proteína semelhante a uma Hsp com ação antiapoptótica através de mecanismos que incluem a inibição do Bcl-2, molécula pró-apoptótica. Níveis elevados de clusterina, presentes em vários tipos de carcinoma, estão associados a progressão tumoral, resistência ao tratamento e menor sobrevivência. Num estudo de fase II, 80 doentes com mCPRC receberam docetaxel e prednisona com ou sem custirsén. A SGM foi superior com o esquema que incluía o custirsén (23,8 versus 16,9 meses;p=0.06), apesar da semelhança das TRP e SLP nos dois grupos(91). Estão em curso dois estudos de fase III. O estudo SYNERGY pretende comparar a eficácia do custirsén com ou sem docetaxel em 1000 doentes com mCPRC(92). O estudo AFFINITY pretende comparar a eficácia do custirsén combinado com cabazitaxel comparativamente a do cabazitaxel isolado, em 630 doentes com mCPRC que progrediram após quimioterapia com docetaxel(93).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, estratégias terapêuticas no tratamento do CPRC têm sido desenvolvidas e estudadas em vários ensaios clínicos. Algumas evidenciaram um benefício clínico objetivo e têm sido aprovadas na prática clínica e eventualmente estudadas em estádios mais precoces da doença (tabela 1), enquanto outras não evidenciaram eficácia suficiente em ensaios de maior escala (tabela 2). Novos agentes e alvos moleculares estão em estudo, com resultados promissores em ensaios pré-clínicos e testados atualmente em ensaios de fase mais avançada, alguns deles em combinação com agentes já aprovados. Um desafio importante passa pelo estabelecimento de critérios de seleção capazes de orientar o tratamento mais adequado para um determinado doente. Há, portanto, uma necessidade imperial em definir biomarcadores diagnósticos que escalonem os doentes por populações que poderão beneficiar de um tratamento específico, bem como marcadores de prognóstico que avaliem de forma mais conclusiva a sua eficácia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year, aceso em 5 de janeiro de 2014
- 2 – Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467–79.
- 3 – Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2012;61:11-25.
- 4 – Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190:429-38.
- 5 – Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14:1756-64.
- 6 – Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999;17:2506-13.
- 7 – Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-12.
- 8 – Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1513-20.

- 9 – Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46:1770-2.
- 10 – Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, Debono JS, Goetz AD, Ochoa L, Forouzesh B, Beeram M, Patnaik A, Molpus K, Semiond D, Besenval M, Tolcher AW. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15:723-30.
- 11 – de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, , Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54.
- 12 – Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013;24:2402-8.
- 13 – ClinicalTrials.gov registry. Cabazitaxel versus docetaxel both with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (FIRSTANA) identifier NCT01308567. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01308567>, acessado em 11 de março de 2014
- 14 – ClinicalTrials.gov registry. Randomized, open label multi-center study comparing cabazitaxel at 20 mg/m² and at 25 mg/m² every 3 weeks in combination with prednisone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen identifier NCT01308580. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01308580>, acessado em 11 de março de 2014.
- 15 – Mohler JL. A role for the androgen-receptor in clinically localized and advanced prostate cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:357-72.
- 16 – Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Hussain MHA, Scher HI. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline

on Nonhormonal Therapy for Men With Metastatic Hormone-Refractory (castration-resistant) Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;25:5313-5318.

17 – Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*. 2009;10:981-91

18 – Aggarwal R, Ryan CJ. Development of abiraterone acetate, a 17-alpha hydroxylase C17,20-lyase inhibitor as a secondary hormonal therapy in prostate cancer. *Update on cancer therapeutics* 2007;2:171–175

19 – de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Lortol Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.

20 – Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, de Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1210-7.

21 – Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-48.

22 – Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore NG, De Souza P, Fizazi K, Mulders P, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Griffin T, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy (abstract 5) *J Clin Oncol* 2013;31 Suppl 6.

- 23 – Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, Rathkopf D, Shelkey J, Yu EY, Alumkal J, Hung D, Hirmand M, Seely L, Morris MJ, Danila DC, Humm J, Larson S, Fleisher M, Sawyers CL. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet*. 2010;375:1437-46.
- 24 – Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-97.
- 25 – ClinicalTrials.gov registry. A multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy (PREVAIL) identifier NCT01212991. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212991>, acessado em 12 de março de 2014.
- 26 – Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol*. 2011;29:3677-85.
- 27 – Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.
- 28 – Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009;115:3670-9.
- 29 – Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, Higano C, Mulders P, Parker C, Sartor O, Saad F. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol*. 2014;65:289-99.
- 30 – Brown JE, Sim S. Evolving Role of Bone Biomarkers in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Neoplasia*. 2010;12:685–696.
- 31 – Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic

- acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:879-82.
- 32 – Neville-Webbe HL, Coleman RE. Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2010;46:1211-22.
- 33 – Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377:813-22.
- 34 – Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755
- 35 – Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res.* 2013;5:1-14.
- 36 – Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;18;369:213-23.
- 37 – Hara T, Kouno J, Kaku T, Takeuchi T, Kusaka M, Tasaka A, Yamaoka M. Effect of a novel 17,20-lyase inhibitor, orteronel (TAK-700), on androgen synthesis in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;134:80-91.
- 38 – ClinicalTrials.gov registry. Study of TAK-700 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer identifier NCT01084655. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01084655>, acessado em 12 de março de 2014.
- 39 – ClinicalTrials.gov registry; Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer identifier NCT01193257. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01193257>, acessado em 12 de março de 2014.

- 40 – ClinicalTrials.gov registry. Hormone Therapy, Radiation Therapy, and Steroid 17alpha-monooxygenase TAK-700 in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer identifier NCT01546987. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01546987>, acessado em 12 de março de 2014
- 41 – Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, Chen Y, Grillot K, Bischoff ED, Cai L, Aparicio A, Dorow S, Arora V, Shao G, Qian J, Zhao H, Yang G, Cao C, Sensintaffar J, Wasielewska T, Herbert MR, Bonnefous C, Darimont B, Scher HI, Smith-Jones P, Klang M, Smith ND, De Stanchina E, Wu N, Ouerfelli O, Rix PJ, Heyman RA, Jung ME, Sawyers CL, Hager JH. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res.* 2012;72:1494-503.
- 42 – ClinicalTrials.gov registry. A Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (SPARTAN) identifier NCT01946204. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01946204>, acessado em 13 de março de 2014.
- 43 – ClinicalTrials.gov registry. Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) identifier NCT01171898. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01171898>, acessado em 13 de março de 2014.
- 44 – Leibowitz-Amit R, Joshua AM. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Curr Oncol.* 2012;19 Suppl 3:22-31.
- 45 – Slovin SF, Higano CS, Hamid O, Tejwani S, Harzstark A, Alumkal JJ, Scher HI, Chin K, Gagnier P, McHenry MB, Beer TM. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol.* 2013;24:1813-21.
- 46 – ClinicalTrials.gov registry. Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer identifier NCT00861614, 2014. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00861614>, acessado em 13 de março de 2014.
- 47 – ClinicalTrials.gov registry. Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer identifier NCT01057810, 2014; Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01057810>, acessado em 13 de março de 2014

- 48 – DiPaola RS, Plante M, Kaufman H, Petrylak DP, Israeli R, Lattime E, Manson K, Schuetz T. A phase I trial of pox PSA vaccines (PROSTVAC-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med.* 2006 Jan 3;4:1.
- 49 – Kanto PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, Manson K, Panicali DL, Laus R, Schlom J, Dahut WL, Arlen PM, Gulley JL, Godfrey WR. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1099-105.
- 50 – ClinicalTrials.gov registry. A Randomized, Double-blind, Phase 3 Efficacy Trial of PROSTVAC-V/F +/- GM-CSF in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (Prospect) identifier NCT01322490. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01322490>, acessado em 13 de março de 2014.
- 51 – ClinicalTrials.gov registry. Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Lenalidomide in Combination With Docetaxel and Prednisone for Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer (Mainsail) identifier NCT00988208. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00988208>, acessado em 28 de janeiro de 2014.
- 52 – ClinicalTrials.gov registry. Docetaxel in Combination With GVAX ® Immunotherapy Versus Docetaxel and Prednisone in Prostate Cancer Patients identifier NCT00133224. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00133224>, acessado em 28 de janeiro de 2014.
- 53 – Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, Qian F, Chu F, Bentzien F, Cancilla B, Orf J, You A, Laird AD, Engst S, Lee L, Lesch J, Chou YC, Joly AH. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2298–308.
- 54 – Lee RJ, Smith MR. Targeting MET and VEGFR Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer J.* 2013;19: 90–98.
- 55 – Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, Vogelzang NJ, Small EJ, Harzstark AL, Gordon MS, Vaishampayan UN, Haas NB, Spira AI, Lara PN Jr, Lin CC, Srinivas S, Sella A, Schöffski P, Scheffold C, Weitzman AL, Hussain M. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013;31:412–9

- 56 – ClinicalTrials.gov registry. Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100 (COMET-1) identifier NCT01605227. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01605227>, acessado em 14 de março de 2014.
- 57 – ClinicalTrials.gov registry. Study of Cabozantinib (XL184) Versus Mitoxantrone Plus Prednisone in Men With Previously Treated Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer (COMET-2) identifier NCT01522443. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01522443> acessado em 14 de março de 2014.
- 58 – George S, Pili R. Tasquinimod: a novel angiogenesis inhibitor-development in prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2013;15:65-8.
- 59 – ClinicalTrials.gov registry. A Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer identifier NCT01234311. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01234311>, acessado em 14 de março de 2014
- 60 – Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, Mirone V, Autorino R, Longo N, Imbimbo C, Perdonà S, Giordano A, Giuliano M, Labianca R, De Placido S. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol.* 2008;54:1089-94.
- 61 – Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, Morris M, Kantoff P, Monk JP, Kaplan E, Vogelzang NJ, Small EJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol.* 2012;30:1534-40.
- 62 – Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Steinberg SM, Draper D, Venitz J, Jones E, Chen CC, Figg WD, Dahut WL. Final analysis of a phase II trial using sorafenib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103:1636-40.
- 63 – Beardsley EK, Hotte SJ, North S, Ellard SL, Winkquist E, Kollmannsberger C, Mukherjee SD, Chi KN. A phase II study of sorafenib in combination with bicalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer. *Invest New Drugs.* 2012;30:1652-9.

- 64 – ClinicalTrials.gov registry. Sorafenib to Overcome Resistance to Systemic Chemotherapy in Androgen-independent Prostate Cancer identifier NCT00414388. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00414388>, acessado em 15 de março de 2014.
- 65 – Zurita AJ, George DJ, Shore ND, Liu G, Wilding G, Hutson TE, Kozloff M, Mathew P, Harmon CS, Wang SL, Chen I, Maneval EC, Logothetis CJ. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer: a phase 1/2 clinical trial. *Ann Oncol.* 2012;23:688-94.
- 66 – ClinicalTrials.gov registry. Sunitinib Plus Prednisone In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of Docetaxel Chemotherapy (SUN 1120) identifier NCT00676650 2014. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00676650>, acessado em 15 de março de 2014.
- 67 – Lassoued W, Murphy D, Tsai J, et al. Effect of VEGF and VEGF Trap on vascular endothelial cell signaling in tumors. *Cancer Biol Ther.* 2010;10:1326-33.
- 68 – Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, Karlsson CT, Fléchon A, Skoneczna I, Orlandi F, Gravis G, Matveev V, Bavbek S, Gil T, Viana L, Arén O, Karyakin O, Elliott T, Birtle A, Magherini E, Hatteville L, Petrylak D, Tombal B, Rosenthal M. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:760-8.
- 69 – Nelson JB, Nguyen SH, Wu-Wong JR. New bone formation in an osteoblastic tumor model is increased by endothelin-1 overexpression and decreased by endothelin A receptor blockade. *Urology.* 1999;53:1063-9.
- 70 – Carducci MA, Padley RJ, Breul J, Vogelzang NJ, Zonnenberg BA, Daliani DD, Schulman CC, Nabulsi AA, Humerickhouse RA, Weinberg MA, Schmitt JL, Nelson JB.. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:679-89.
- 71 – Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer.* 2007;110:1959-66.

- 72 – ClinicalTrials.gov registry. S0421, Docetaxel and Prednisone With or Without Atrasentan in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer and Bone Metastases That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy identifier NCT00134056. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00134056>. acessado em 15 de março de 2014
- 73 – James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzeboc P, Morris T, Phung D, Dawson NA. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol.* 2009;55:1112-23.
- 74 – James ND, Caty A, Payne H, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzeboc P, McIntosh S, Morris T, Phung D, Dawson NA. Final safety and efficacy analysis of the specific endothelin A receptor antagonist zibotentan (ZD4054) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain-free or mildly symptomatic for pain: a double-blind, placebo-controlled, randomized Phase II trial. *BJU Int.* 2010;106:966-73.
- 75 – ClinicalTrials.gov registry. A Phase III Trial of ZD4054 (Zibotentan) (Endothelin A Antagonist) and Docetaxel in Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer (ENTHUSE M1C) identifier NCT00617669. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00617669>, acessado em 15 de março de 2014.
- 76 – Romero D, O'Neill C, Terzic A, Contois L, Young K, Conley BA, Bergan RC, Brooks PC, Vary CP. Endoglin regulates cancer-stromal cell interactions in prostate tumors. *Cancer Res.* 2011;71:3482-93.
- 77 – Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, Goldman J, Mendelson DS, Figg WD, Spencer S, Adams BJ, Alvarez D, Seon BK, Theuer CP, Leigh BR, Gordon MS. A phase I first-in-human study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4820-9.
- 78 – Barton J, Blackledge G, Wakeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology.* 2001;58 Suppl 1:114-22.
- 79 – Pezaro C, Rosenthal MA, Gurney H, Davis ID, Underhill C, Boyer MJ, Kotasek D, Solomon B, Toner GC. An open-label, single-arm phase two trial of gefitinib in patients with advanced or metastatic castration-resistant prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:338-41.

- 80 – Gravis G, Bladou F, Salem N, Gonçalves A, Esterni B, Walz J, Bagattini S, Marcy M, Brunelle S, Viens P. Results from a monocentric phase II trial of erlotinib in patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:1624-8.
- 81 – Whang YE, Armstrong AJ, Rathmell WK, Godley PA, Kim WY, Pruthi RS, Wallen EM, Crane JM, Moore DT, Grigson G, Morris K, Watkins CP, George DJ. A phase II study of lapatinib, a dual EGFR and HER-2 tyrosine kinase inhibitor, in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31:82-6.
- 82 – Fleming MT, Sonpavde G, Kolodziej M, Awasthi S, Hutson TE, Martincic D, Rastogi A, Rousey SR, Weinstein RE, Galsky MD, Berry WR, Wang Y, Boehm KA, Asmar L, Rauch MA, Beer TM. Association of rash with outcomes in a randomized phase II trial evaluating cetuximab in combination with mitoxantrone plus prednisone after docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10:6-14.
- 83 – Nabhan C, Villines D, Valdez TV, Tolzien K, Lestingi TM, Bitran JD, Christner SM, Egorin MJ, Beumer JH. Phase I study investigating the safety and feasibility of combining imatinib mesylate (Gleevec) with sorafenib in patients with refractory castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer.* 2012;107:592-7.
- 84 – Chi KN, Gleave ME, Fazli L, Goldenberg SL, So A, Kollmannsberger C, Murray N, Tinker A, Pollak M.. A phase II pharmacodynamic study of preoperative figitumumab in patients with localized prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3407-13.
- 85 – ClinicalTrials.gov registry. Cixutumumab and Temsirolimus in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer identifier NCT01026623. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01026623>, acessado em 16 de março de 2014.
- 86 – ClinicalTrials.gov registry. Study With IMC-A12 (Cixutumumab) in Patients Who Have Not Previously Been Treated With Chemotherapy With Metastatic Prostate Cancer identifier NCT00520481. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00520481>, acessado em 16 de março de 2014
- 87 – Sully JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22:337-58.

- 88 – Araujo JC, Trudel GC, Saad F, Armstrong AJ, Yu EY, Bellmunt J, Wilding G, McCaffrey J, Serrano SV, Matveev VB, Efstathiou E, Oudard S, Morris MJ, Sizer B, Goebell PJ, Heidenreich A, de Bono JS, Begbie S, Hong JH, Richardet E, Gallardo E, Paliwal P, Durham S, Cheng S, Logothetis CJ. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1307–16.
- 89 – Rocchi P, Beraldi E, Ettinger S, Fazli L, Vessella RL, Nelson C, Gleave M. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. *Cancer Res.* 2005;65:11083-93.
- 90 – ClinicalTrials.gov registry. OGX-427 in Castration Resistant Prostate Cancer Patients identifier NCT01120470. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01120470>, acessado em 16 de março de 2014.
- 91 – Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, Tu D, Eigl BJ, Tannock I, Saad F, North S, Powers J, Gleave ME, Eisenhauer EA.. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4247–54.
- 92 – ClinicalTrials.gov registry. Comparison of Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With OGX-011 in Men With Prostate Cancer (SYNERGY) identifier NCT01188187. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01188187>, acessado em 16 de março de 2014.
- 93 – ClinicalTrials.gov registry. Comparison of Cabazitaxel/Prednisone Alone or in Combination With Custirsén for 2nd Line Chemotherapy in Prostate Cancer (AFFINITY) identifier NCT01578655. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01578655>, acessado em 16 de março de 2014.

ANEXOS

Tabela 1 – Ensaios de fase III decisivos na aprovação de agentes para o tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração.

Fármaco	Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Esquema(s) comparativo(s)	Critérios de inclusão	Resultados	Aprovação
Docetaxel	TAX327(7)	Inibidor dos microtúbulos	Docetaxel + prednisona <i>versus</i> mitoxantrona + Prednisona	mCPRC*	↑ SGM† (18.9 <i>versus</i> 16.5 meses; HR‡:0.76)	FDA : maio de 2004 EMA¶: novembro de 2004
	SWOG 9916(8)		Docetaxel + prednisona + estramustina <i>versus</i> mitoxantrona	mCPRC	↑ SGM (17.5 <i>versus</i> 15.6 meses; HR:0.80)	
Cabazitaxel	TROPIC	Inibidor dos microtúbulos	Cabazitaxel + prednisona <i>versus</i> mitoxantrona + prednisona	mCPRC	↑ SGM (15.1 <i>versus</i> 12.7 meses;	FDA: junho de 2010
	NCT00417079(11)			Tratamento prévio com docetaxel	HR: 0.70)	EMA: março de 2011

Acetato de	COU-AA-301	Inibe CYP-17	Abiraterona +	mCPRC	↑ SGM	FDA: abril
Abiraterona	(NCT00638690)(19}		prednisona <i>versus</i>	Tratamento prévio	(Análise intermédia:	de 2011
			placebo + prednisona	com docetaxel	14.8 <i>versus</i> 10.9 meses	EMA:
					HR: 0.646;	setembro de
					Análise final: 15.6 <i>versus</i> 11.2	2011
					meses; HR: 0.74)	
	COU-AA-302		Abiraterona +	mCPRC	↑ SLP§ (16.5 <i>versus</i> 8.3	FDA:
	(NCT00887198)		prednisona <i>versus</i>	Assintomáticos ou	meses;	dezembro de
	(21,22)		placebo + prednisona	minimamente	HR: 0.53)	2012
				assintomáticos	Tendência a ↑ SGM, não	EMA:
				Sem tratamento	estatisticamente significativo.	novembro de
				prévio com docetaxel	atualização dos resultados em	2012
					fevereiro de 2013: ↑ SGM	
					(35.3 <i>versus</i> 30.1 meses;	
					HR: 0.79)	

Enzalutamida	AFFIRM (NCT00974311)(24)	Bloqueia recetores androgénicos	Enzalutamida <i>versus</i> placebo	mCPRC Tratamento prévio com docetaxel	↑ SGM (18.4 <i>versus</i> 13.6 meses HR: 0.631)	FDA: agosto de 2012 EMA: junho de 2013
Sipuleucel-T	IMPACT (NCT00065442)(27)	Vacina dendrítica	Sipuleucel-T <i>versus</i> placebo	mCPRC Assintomáticos ou minimamente assintomáticos Sem tratamento prévio com docetaxel	↑ SGM (25.8 <i>versus</i> 21.7 meses; HR: 0.775)	FDA: abril de 2010 EMA: Setembro de 2013
Rádio-223	ALSYMPCA (NCT00699751)(35)	Radiofármaco emissor de radiação α e mimético do cálcio	Rádio-223 <i>versus</i> placebo	mCPRC Metástases ósseas sintomáticas Sem doença visceral Não candidatos ou tratados previamente com docetaxel	↑ SGM (14.0 <i>versus</i> 11.2 meses; HR: 0.699)	FDA: maio de 2013 EMA: novembro de 2013

*mCPRC: carcinoma da próstata resistente à castração. †SGM: sobrevida geral média. ‡HR: Hazard ratio. §SLP: sobrevida livre de progressão. || FDA: Food And Drug Administration. ¶ EMA: European Medicines Agency.

Tabela 2 – Ensaios de fase III negativos com novos agentes, no tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração metastizado

Fármaco	Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Esquema(s) comparativo(s)	Critérios de inclusão	Resultados
Lenalidomida	MAINSAIL (NCT00988208)(51)	Antiangiogénico Efeitos imunomoduladores	Lenalidomida + docetaxel + prednisona <i>versus</i> placebo + docetaxel + prednisona	mCPRC Sem tratamento quimioterápico prévio	Terminado precocemente em novembro de 2011
GVAX	VITAL-2 (NCT00133224)(52)	Efeitos imunomoduladores	GVAX + docetaxel <i>versus</i> docetaxel + prednisona	mCPRC Sintomáticos Sem tratamento quimioterápico prévio	Terminado precocemente em agosto de 2008 por maior número de mortes nos doentes tratados com GVAX
Bevacizumab	CALGB90401 (NCT00110214)(61)	Antiangiogénico (anticorpo anti-VEGF*)	Bevacizumab + docetaxel + prednisona <i>versus</i> placebo + docetaxel + prednisona	mCPRC† Sem tratamento quimioterápico prévio	SLP‡: 9.9 <i>versus</i> 7.5 meses, sem benefício em termos de SGM§

Sunitinib	SUN1120 (NCT00676650)(66)	Antiangiogénico	Sunitinib + prednisona <i>versus</i> prednisona	mCPRC Com tratamento quimioterápico prévio	Terminado precocemente em setembro de 2010
Aflibercept	VENICE (NCT00519285)(68)	Antiangiogénico	Aflibercept + docetaxel + prednisona <i>versus</i> placebo + docetaxel + prednisona	mCPRC Sem tratamento quimioterápico prévio	Sem benefício Aumento da toxicidade em doentes tratados com aflibercept
Atrasentan	SWOG 0421 (NCT00134056)(72)	Antagonista do recetor da endotelina ET-A	Atrasentan + docetaxel + prednisona <i>versus</i> placebo + docetaxel + prednisona	mCPRC Sem tratamento quimioterápico prévio	Terminado precocemente em abril de 2011
Zibotentan	ENTHUSE M1C (NCT00617669)(75)	Antagonista do recetor da endotelina ET-A	Zibotentan + docetaxel + prednisona <i>versus</i> placebo + docetaxel + prednisona	mCPRC Sem tratamento quimioterápico prévio	Sem benefício

Dasatinib	READY	Inibidor das cinases Scr	Dasatinib + docetaxel +	mCPRC	Sem benefício
	(NCT00744497)(88)		prednisona <i>versus</i> placebo +	Sem tratamento	
			docetaxel + prednisona	quimioterápico	
				prévio	

*VEGF: vascular endothelial growth-factor. †mCPRC: carcinoma da próstata resistente à castração. ‡SLP: sobrevida livre de progressão. §SGM: sobrevida geral média.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos Oliveira pela imensa e constante disponibilidade e cooperação na realização deste projeto. É, para mim, um privilégio ter elaborado este projeto sob a sua ímpar orientação. Sem a sua colaboração imprescindível tal objetivo não teria sido alcançado.

Agradeço, ainda, aos meus pais, à minha avó, à minha irmã, aos meus amigos e antigos professores por me terem proporcionado todos os recursos fundamentais à minha formação académica e pessoal, ao longo do meu percurso, contribuindo para a minha felicidade a todos os níveis. A eles estou muitíssimo grato por estarem presentes na minha vida ontem, hoje e amanhã.

ANEXOS

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word®, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.